Untersuchungen über den Selektionsdruck neuer ß-Lactam-Antibiotika in der Mundhöhle

Margot Schulmeyer

Diss. Frankfurt am Main
1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus dem Zentrum der Inneren Medizin
der J. W. Goethe-Universität
Frankfurt am Main

Untersuchungen über den Selektionsdruck neuer β-Lactam-Antibiotika in der Mundhöhle

INAUGURAL - DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades
des Fachbereichs Humanmedizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Margot Schulmeyer
aus Mörfelden
Frankfurt am Main, 1983

Ich danke all denen, die zur Durchführung der vorliegenden Arbeit beigetragen haben.

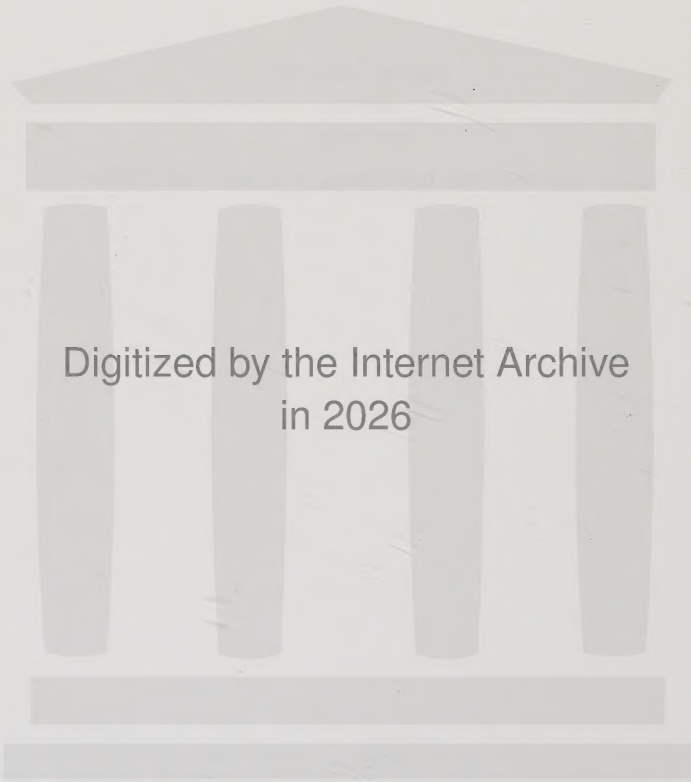
Besonders danken möchte ich Herrn Prof. Dr. med. W. Stille für die Überlassung des Themas und seine beratende Unterstützung. Weiterhin möchte ich Frau Dr. med. R. Enzensberger danken für die Einführung in die bakteriologische Befunderhebung und Frau M. Reulein für die Einarbeitung in die Labortechnik.

Dekan: Prof. Dr. med. H. J. Müller
Referent: Prof. Dr. med. W. Stille
Korreferent: Prof. Dr. med. H. Knothe

Tag der mündlichen Prüfung: 02.11.1983

meinem Freund
Georg
gewidmet

und den wenigen Menschen, die mir nahestehen


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523704_0011

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Material und Methode	4
	2.1. Bakteriologische Untersuchungsmethoden	4
	2.2. Untersuchte Patientenkollektive	6
3.	Ergebnisse	11
	3.1. Übersicht über die Art der Keimverschiebung der Mundhöhlenflora unter der Chemotherapie und die hierbei festgestellten resistenten Stämme gegen das verabreichte Antibiotikum	11
	3.2. Resistenzsituation der gefundenen Staphylococcus epidermidis Stämme gegenüber häufig verabreichter Antibiotika	21
	3.3. Einfluß der Art der Erkrankung auf die aerobe Besiedlung	23
	3.4. Einfluß des Alters der Patienten auf die aerobe Besiedlung	27
	3.5. Einfluß der unterschiedlichen Behandlungsdauer auf die aerobe Besiedlung	30
	3.6. Einfluß des Geschlechts auf die aerobe Besiedlung	32
	3.7. Einfluß einer Zahnprothese auf die aerobe Besiedlung	34
	3.8. Übersicht über das Auftreten der aeroben Besiedlung im zeitlichen Zusammenhang mit der Antibiotikatherapie	35
4.	Diskussion	43
5.	Zusammenfassung	47
6.	Literaturverzeichnis	53
7.	Tabellarischer Lebenslauf	56
8.	Erklärung	57

1. EINLEITUNG

Bei Hospitalinfektionen spielen neben Staphylokokken in zunehmenden Maße gramnegative, fakultativ pathogene Erreger eine Rolle. Begünstigt werden diese sekundären Infektionen durch resistenzmindernde Grunderkrankungen, Dauer der Hospitalisation, vorausgegangene Antibiotikatherapie und therapeutische Maßnahmen, die zur Verminderung der körpereigenen Abwehr führen wie z.B. die Behandlung mit Zytostatika und Immunsuppressiva (2, 5, 8, 11, 12, 13, 19, 20).

Der Anteil gramnegativer "Problemkeime" an Krankenhausinfektionen wird von Wittmann mit 48 %, Knothe 56 % und Daschner 56,7 % angegeben (20).

Es ist bekannt, daß es unter dem Einfluß einer Antibiotikabehandlung zu einer Veränderung in der Mikroökologie der Mundflora kommen kann, die eine Besiedlung von gramnegativen, fakultativ pathogenen Keimen begünstigt (11). Bei bewußtlosen und abwehrgeschwächten Patienten besteht die Gefahr, daß diese Keimbesiedlung zum Ausgangspunkt für eine Gramnegativen-Pneumonie wird, die in nicht unerheblichem Maße auch zum Tode führen kann. Tillotson und Lerner geben eine Letalitätsrate von 45 % an (18). Außerdem wird durch die Selektion von potentiell pathogenen Keimen in der Mundflora die bakteriologische Diagnose von Atemwegsinfektionen erschwert (12, 16).

In diesem Zusammenhang wurde bereits in unserer Arbeitsgruppe von Dudek, Kipler-Wurm, Bräutigam und Düvel die Häufigkeit des Auftretens einer Selektion von gramnegativen, fakultativ pathogenen Keimen in der Mund-

UNIV. LEIPZIG BIBL.

höhle unter der Therapie mit verschiedenen Antibiotika untersucht (1, 3, 4, 10).

In diesen Studien kam ein unterschiedlicher Selektionsdruck in Abhängigkeit von der angewandten Antibiotikatherapie zum Ausdruck.

In einer Arbeit von Dudek (3) wurde bei Patienten unter der Therapie mit Ampicillin und Ampicillin-Oxacillin-Kombinationen in 80 % der Proben und bei 100 % der Patienten eine Selektion gramnegativer Stäbchen beschrieben.

Bei einem zwei Jahre später von Kipler-Wurm (10) untersuchten Patientenkollektiv fand sich mit weniger sensibler Methode eine Selektion von gramnegativen Stäbchen unter der Therapie mit Ampicillin bei 59 % der Patienten, dagegen nur bei 19 % der Patienten unter der Therapie mit Co-Trimoxazol.

Bräutigam (1) untersuchte in einer nachfolgenden Studie den Selektionsdruck unter der Therapie mit den Cephalosporinen Cefoxitin und Cefuroxim. Unter der Gabe von Cefuroxim bzw. Cefuroxim und einem Aminoglykosid zeigten 58,5 % der Patienten eine Gramnegativen-Selektion. Unter der Behandlung mit Cefoxitin und Cefoxitin und einem Aminoglykosid waren es 42,3 % der Patienten bei denen sich eine Gramnegativen-Besiedlung der Mundhöhle zeigte. Der höchste Anteil der Selektion (79,4 % der Patienten) fand sich bei der Kombination von Cefuroxim oder Cefoxitin mit Azlocillin.

In einer Studie von Düvel (4) wurde festgestellt, daß es unter der Therapie mit Cefotaxim bzw. Cefotaxim in Kombination mit anderen Antibiotika in geringerem Umfang zur Selektion gramnegativer Keime kommt, als unter der Therapie der zuvor untersuchten Breitspektrumantibiotika. Er fand lediglich bei 25 % der untersuchten Patienten gramnegative Stäbchen. Zusätzlich untersuchte er 18 Patienten auf Staphylokokken-Selektion. Es zeigte sich bei 11 Patienten eine Zunahme der Staphylokokken-Besiedlung, darunter 3 Patienten mit Staphylococcus aureus.

Da hier nur eine geringe Anzahl von Patienten im Hinblick auf eine Staphylokokken-Selektion untersucht wurde, sollte in der vorliegenden Studie an einem größeren Patientenkollektiv nachgeprüft werden, inwieweit eine Selektion von Staphylokokken in der Mundhöhle, insbesondere des pathogenen Staphylococcus aureus, unter der Therapie mit heute häufig verabreichten Antibiotika eine Rolle spielt.

Darüberhinaus sollte ebenfalls die Selektion gramnegativer Keime und Hefen unter der Therapie mit Antibiotika untersucht werden.

2. MATERIAL UND METHODE

2.1. Bakteriologische Untersuchungsmethoden

Zur Untersuchung der Keimverschiebung in der Mundhöhle von Patienten der Universitätsklinik Frankfurt am Main, die mit Antibiotika behandelt wurden, wurde eine semiquantitative Methode angewendet. Es hatte sich bei früheren Arbeiten von Dudek, Kipler-Wurm, Bräutigam und Düvel als zweckmäßig erwiesen, physiologische Kochsalzlösung als Mundspülwasser zu verwenden (1, 3, 4, 10). Die Patienten wurden aufgefordert mit 5 ml dieser Lösung die Mundhöhle drei Sekunden lang kräftig zu spülen. Dieses Mundspülwasser wurde dann kurz mit dem Whirlmixer durchgeschüttelt und 0,01 ml davon mit einer Pipette auf Agarplatten gebracht und steril ausgespatelt.

Um tageszeitliche oder durch Nahrungsaufnahme bedingte Schwankungen der Keimzahlen zu vermeiden, wurden die Patienten etwa zwei Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme, in der Regel vormittags zwischen zehn und elf Uhr, aufgesucht. Die erste Untersuchung der Patienten, die Antibiotika einnahmen, erfolgte in den ersten Tagen des Therapiebeginns. Die Patienten wurden dann bis zum Absetzen der Antibiotika täglich einmal zur Entnahme einer Probe aufgesucht. Fanden sich während dieser Zeit gramnegative Keime und/oder Hefen und Staphylokokken im Mundspülwasser, wurden die Patienten - wenn möglich - auch nach Beendigung der Therapie untersucht, bis an drei aufeinanderfolgenden Tagen keine derartigen Keime mehr nachzuweisen waren.

Zur kulturellen Anzüchtung wurden folgende Nährböden verwendet:

1. Blutagar (Standard 1 Agar mit 10 % Humanblutzusatz)
2. Eosin-Methylenblau-Agar
3. Mannit-Kochsalz-Agar
4. Pilznährböden (Sabouraud-Agar)

Die beimpften Agarplatten wurden bei 37° C bebrütet und nach 48 Stunden abgelesen und ausgewertet.

Zur Identifizierung der Keime wurde die mikroskopische Untersuchung im Gram-Präparat sowie das Wachstum auf den verschiedenen Selektivnährböden beurteilt.

Gramnegative Keime konnten durch ihr unterschiedliches fermentative Verhalten anhand des Enterotube-Systems von Hofman La Roche ("Bunte Reihe") genauer bestimmt werden.

Um Staphylococcus aureus von Staphylococcus epidermidis unterscheiden zu können wurde die Bildung von Farbstoff und Koagulase kontrolliert.

Bei den Hefen erfolgte nur eine grobe Identifizierung nach der Morphologie der Kolonien und durch die mikroskopische Untersuchung nach Methylenblau-Färbung.

Ferner wurde die Resistenz der gefundenen gramnegativen Stäbchen und Staphylokokken gegenüber dem verabreichten Antibiotikum und weiteren therapeutisch viel verwendeten Antibiotika nach dem Agardiffusionstest (Plättchentest) überprüft. Zur Resistenztestung der gramnegativen Keime wurden die Testplättchen auf DST-Agarplatten gebracht und zur Testung von Staphylokokken auf Blutagarplatten.

2.2. Untersuchte Patientenkollektive

In der Zeit von Juni 1982 bis März 1983 wurden von 81 stationär behandelten Patienten der Universitätsklinik Frankfurt, die über einen längeren Zeitraum mit Antibiotika therapiert wurden, in 94 Behandlungsphasen 874 Mundspülproben entnommen.

11 Patienten erhielten Antibiotika in 2 Behandlungsphasen und 1 Patient in 3 Behandlungsphasen. Eine neue Behandlungsphase war dann angebrochen, wenn bei einem Patienten ein anderes Antibiotikum verabreicht wurde und sich bei dem zuerst eingenommenen Antibiotikum keine Selektion zeigte bzw. so viele Tage zwischen der Verabreichung der Antibiotika lagen, daß sich eine unter dem anfänglichen Mittel aufgetretene Selektion wieder zurückbilden konnte.

In den 94 Behandlungsphasen erhielten 72 Patienten nur ein Antibiotikum und 22 Patienten wurden mit Kombinationen verschiedener Antibiotika behandelt.

Die folgenden Tabellen 1 und 2 geben die Anzahl der Patienten an, die eine Mono- oder Kombinationstherapie mit Antibiotika erhielten:

Antibiotika	Anzahl der Patienten
Cefotaxim	27
Cefazolin	8
Cefoxitin	2
Mezlocillin	2
Ampicillin	2
Piperacillin	3
Cefamandol	1
Flucloxacillin	1
Penicillin V	1
Vancomycin	2
Doxycyclin	11
Co-Trimoxazol	12
Gesamt	72

Tabelle 1: Anzahl der Patienten, die in Monotherapie mit einem Antibiotikum behandelt wurden

Antibiotika	Anzahl der Patienten
Cefoxitin/Azlocillin	9
Cefotaxim/Azlocillin	3
Cefotaxim/Piperacillin	3
Cefoxitin/Mezlocillin	1
Penicillin/Gentamycin	1
Cefamandol/Gentamycin	1
Piperacillin/Tobramycin	2
Cefazolin/Tobramycin	1
Cefotaxim/Tobramycin	1
Gesamt	22

Tabelle 2: Anzahl der Patienten, die mit Antibiotika-Kombinationen behandelt wurden

Von den 81 Patienten lagen 76 auf internistischen und 5 auf gynäkologischen Stationen.

Die Mehrzahl der Patienten wurde über einen Zeitraum von bis zu 11 Tagen mit dem Antibiotikum behandelt. In Ausnahmefällen erhielten sie das Antibiotikum auch bis zu 32 Tagen.

Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug 9,4 Tage (Median: 8 Tage).

Behandlungsdauer	Zahl der Patienten (in Behandlungsphasen) n=94
2 - 6 Tage	19
7 - 11 Tage	59
über 11 Tage	16

Tabelle 3: Übersicht über die Dauer der Antibiotikatherapie

Die untersuchten Patienten hatten oft ernste Grunderkrankungen. 35 Patienten litten an einer Krankheit, die langfristig zum Tode führen mußte. Während der Therapie oder kurz danach verstarben 4 Patienten an den Folgen ihrer Erkrankung.

Einen Überblick über den Grund des Klinikaufenthaltes bzw. die Art der Grunderkrankung der untersuchten Patienten gibt die folgende Tabelle:

Maligne Tumore	11	Bronchialkarzinom	3
		Alveolarzellkarzinom	1
		Gallengangs-Tumor	1
		Gallenblasen-Tumor	1
		Colonkarzinom	1
		sonstige	4
Blutkrankheiten und Lymphome	20	aplastische Anämie	2
		Hämophilie A	1
		Leukämie	8
		Erythroleukämie	1
		Plasmozytom	2
		M. Hodgkin	3
		Non-Hodgkin-Lymphom	3
Herzerkrankungen	11	Zustand nach Herzklappenersatz	7
		Herzinfarkt	2
		Angina pectoris	2
Lungenkrankheiten	8	Pneumonie	3
		Bronchitis	1
		Lungenembolie	3
		sonstige	1
Gastroenterologische Erkrankungen	14	Gallenwegskrankheiten	6
		Pankreatitis	2
		Hepatitis	1
		Leberzirrhose	1
		Appendicitis	1
		Ulcus duodeni	1
		sonstige	2
Nierenkrankheiten	6	Hämodialyse	6
Angiologische Erkrankungen	1	arterielle Verschlußkrankheit	1
Gynäkologische Erkrankungen	5	Adnexitis	2
		Zustand nach Abort	2
		Pyelonephritis gravidarum	1
Sonstige	5		

Tabelle 4: Grund des Klinikaufenthaltes bzw. Grunderkrankung der untersuchten 81 Patienten

Die folgende Tabelle stellt die Altersverteilung des untersuchten Patientenkollektivs dar:

Lebensalter in Jahren	Zahl der Patienten (n Behandlungsphasen) n=94
10 - 19	2
20 - 29	10
30 - 39	6
40 - 49	10
50 - 59	20
60 - 69	23
70 - 79	23

Das mittlere Alter der untersuchten Patienten lag bei 59 Jahren.

Tabelle 5: Altersverteilung der untersuchten Patienten

3. ERGEBNISSE

3.1. Übersicht über die Art der Keimverschiebung der Mundhöhlenflora unter der Chemotherapie und die hierbei festgestellten resistenten Stämme gegen das verabreichte Antibiotikum

In der Zeit von Juni 1982 bis März 1983 wurden von 81 stationär behandelten Patienten der Universitätsklinik Frankfurt, die über einen längeren Zeitraum mit Antibiotika behandelt wurden, in insgesamt 94 Behandlungsphasen 874 Speichelproben ausgewertet. Dabei kam es in 38 Behandlungsphasen zu einer Selektion von gramnegativen Keimen, in 49 Behandlungsphasen zur Staphylococcus epidermidis-Selektion und in 4 Behandlungsphasen zur Selektion von Staphylococcus aureus.

Von den 81 Patienten, die in insgesamt 94 Behandlungsphasen untersucht wurden, konnten lediglich 64 Patienten in 75 Behandlungsphasen im Hinblick auf eine Selektion von Hefen ausgewertet werden, da die restlichen Patienten mit Nizoral (einem Antimykotikum) therapiert wurden. Hier zeigte sich in 49 Behandlungsphasen eine Hefen-Selektion.

Bei Patienten, die eine Selektion aufwiesen, wurde die Mundflora auch nach dem Absetzen der Therapie solange weiteruntersucht, bis an drei aufeinanderfolgenden Tagen keine Selektion mehr festzustellen war. Ausgenommen sind die Fälle, bei denen nach Absetzen der Antibiotikatherapie mit einem anderen Antibiotikum weiterbehandelt wurde, bevor sich die zuvor aufgetretene Selektion zurückbilden konnte; weiterhin auch Patienten, die verstarben oder vorzeitig entlassen wurden.

In den folgenden Tabellen sind die unter der Behandlung mit verschiedenen Antibiotika in Mono- und Kombinationstherapie selektierten Keime und die hierbei aufgetretenen resistenten Stämme gegen das verabreichte Antibiotikum dargestellt.

Die Gesamtzahl der gramnegativen Keime liegt höher, als die Zahl der Patienten mit gramnegativen-Selektion, da bei 3 Patienten gleichzeitig 2 gramnegative Keime auftraten.

Die 4 gefundenen Staphylococcus aureus Stämme waren alle sensibel gegenüber dem verabreichten Antibiotikum.

Die Stärke der Selektion wurde in den Tabellen folgendermaßen berücksichtigt:

A	5 - 10 Kolonien	gering
B	11 - 100 Kolonien	deutlich
C	> 100 Kolonien	massiv

Antibiotika in Monotherapie	Gesamtzahl der Patienten	Zahl der Patienten mit gramnegat. Selektion	Selektierte Keime	Zahl der resistenten Stämme
CEFOTAXIM	27	8 B 2 C	E.cloacae 1 Citrobacter 2 Klebsiella 1 Serratia 3 Pseudomonas 3	1 - - 2 1
CEFAZOLIN	8	2 B 1 C	E.cloacae 1 Citrobacter 1 Serratia 1	1 1 1
CEFOXITIN	2	-		
MEZLOCILLIN	2	-		
AMPICILLIN	2	1 B 1 C	Klebsiella 2	2
PIPERACILLIN	3	2 B 1 C	E.coli 1 Citrobacter 2 Klebsiella 1	1 1 1
Sonstige ß-Lactam-Antibiotika	3	1 B	E.cloacae 1	1 mäßig sensibel
VANCOMYCIN	2	1 B	E.cloacae 1	1
DOXYCYCLIN	11	3 B	E.cloacae 1 E.coli 1 Proteus 1 Pseudomonas 1	- - - 1
Co-Trimoxazol	12	2 B	E.coli 2	2
Gesamt	72	25		

Tabelle 6: Gramnegativen-Selektion in der Mundhöhle unter der Monotherapie mit Antibiotika und die hierbei aufgetretenen resistenten Stämme gegen das verabreichte Antibiotikum

Antibiotika in Kombinationstherapie	Gesamtzahl der Patienten	Zahl der Patienten mit gramnegat. Selektion	Selektierte Keime	Zahl der resistenten Stämme
CEFOXITIN/ AZLOCILLIN	9	1 A 4 B 1 C	E.cloacae 2 E.coli 1 Citrobacter 1 Klebsiella 2 Serratia 1	1 nur g Cefox - 1 nur g Cefox 2 nur g Azloc -
CEFOTAXIM/ AZLOCILLIN	3	-	-	
CEFOTAXIM/ PIPERACILLIN	3	2 C	E.cloacae 1 Citrobacter 1	1 } gege 1 } beid Anti
CEFOXITIN/ MEZLOCILLIN	1	-	-	
ß-Lactam-Antibiotika kombiniert mit einem Aminoglykosid	6	3 B 2 C	E.cloacae 1 Citrobacter 1 Klebsiella 2 Serratia 1	1 } gege 1 } beic 2 } Anti -
Gesamt	22	13		

Tabelle 7: Gramnegativen-Selektion in der Mundhöhle unter der Kombinationstherapie mit Antibiotika und die hierbei aufgetretenen resistenten Stämme gegen die verabreichten Antibiotika

Antibiotika in Monotherapie	Gesamt-zahl der Patienten	Zahl der Patienten mit Staph. epidermidis Selektion	Zahl der resi-stenten Stämme	Zahl der Patienten mit Staph. aureus Selektion
CEFOTAXIM	27	10 B 2 C	-	-
CEFAZOLIN	8	4 B	-	1 B
CEFOXITIN	2	-	-	-
MEZLOCILLIN	2	-	-	-
AMPICILLIN	2	1 B	1	-
PIPERACILLIN	3	3 B	1	-
Sonstige ß-Lactam-Antibiotika	3	2 B	1 mäßig sen-sibel	-
VANCOMYCIN	2	1 B	-	-
DOXYCYCLIN	11	1 A 3 B 1 C	5	1 B
Co-Trimoxazol	12	1 A 1 B 1 C	3	1 B
Gesamt	72	31		3

Tabelle 8: Staphylokokken-Selektion in der Mundhöhle unter der Monotherapie mit Antibiotika und die hierbei aufgetretenen resistenten Stämme gegen das verabreichte Antibiotikum

Antibiotika in Kombinations-therapie	Gesamt-zahl der Patienten	Zahl der Patienten mit Staph. epidermidis Selektion	Zahl der resi-stenten Stämme	Zahl der Patienten mit Staph. aureus Selektion
CEFOXITIN/ AZLOCILLIN	9	1 A 5 B 1 C	4 nur gegen Azloc.	1 B
CEFOTAXIM/ AZLOCILLIN	3	3 B	3 nur gegen Azloc.	-
CEFOTAXIM/ PIPERACILLIN	3	2 B 1 C	1 nur gegen Cefotaxim	-
CEFOXITIN/ MEZLOCILLIN	1	-	-	-
ß-Lactam-Antibiotika kombiniert mit einem Aminoglykosid	6	1 A 4 B	4 gegen beide Antib. 1 nur gegen Penic.	-
Gesamt	22	18		1

Tabelle 9: Staphylokokken-Selektion in der Mundhöhle unter der Kombinationstherapie mit Antibiotika und die hierbei aufgetretenen resistenten Stämme gegen die verabreichten Antibiotika

Antibiotika in Monotherapie	Gesamtzahl der Patienten	Zahl der Patienten mit Hefen-Selektion
CEFOTAXIM	24	10 B 5 C
CEFAZOLIN	8	4 B 1 C
CEFOXITIN	2	-
MEZLOCILLIN	2	-
AMPICILLIN	2	2 B
PIPERACILLIN	1	1 B
Sonstige β-Lactam-Antibiotika	3	1 A 2 B
VANCOMYCIN	2	2 B
DOXYCYCLIN	9	1 A 6 B
Co-Trimoxazol	7	1 A 2 B
Gesamt	60	38

Tabelle 10: Hefen-Selektion in der Mundhöhle unter der Monotherapie mit Antibiotika

Antibiotika in Kombinationstherapie	Gesamtzahl der Patienten	Zahl der Patienten mit Hefen-Selektion
CEFOXITIN/ AZLOCILLIN	5	3 B
CEFOTAXIM/ AZLOCILLIN	1	-
CEFOTAXIM/ PIPERACILLIN	2	1 B 1 C
CEFOXITIN/ MEZLOCILLIN	1	-
ß-Lactam-Antibiotika kombiniert mit einem Aminoglykosid	6	6 B
Gesamt	15	11

Tabelle 11: Hefen-Selektion in der Mundhöhle unter der Kombinationstherapie mit Antibiotika

In den Tabellen 6 bis 11 sind nur die Keime berücksichtigt, die in größerer Zahl unter der entsprechenden Antibiotikatherapie auftraten. Der Keim mußte wenigstens zweimal im Mundspülwasser eines Patienten gefunden worden sein. Keimzahlen unter fünf pro Agarplatte wurden nicht berücksichtigt.

Die prozentuale Häufigkeit der gefundenen Keime setzt sich wie folgt zusammen:
Staphylococcus epidermidis fand sich bei 52,1 %,
Staphylococcus aureus bei 4,3 % und
gramnegative Keime bei 40,4 %
der in 94 Behandlungsphasen untersuchten Patienten.
Hefen fanden sich bei 65,3 %
der in 75 Behandlungsphasen untersuchten Patienten.

Der am häufigsten gefundene gramnegative Keim war Enterobacter cloacae, der bei 9 Patienten isoliert werden konnte. Citrobacter und Klebsiella wurden bei 8, Serratia bei 6, Escherichia coli bei 5, Pseudomonas aeruginosa bei 4 und Proteus bei 1 Patienten gefunden.

Drei Patienten zeigten eine gleichzeitige Besiedlung mit zwei verschiedenen gramnegativen Keimen. Dabei war einmal E. coli mit Enterobacter cloacae, einmal E. coli mit Citrobacter und einmal Enterobacter cloacae mit Klebsiella vergesellschaftet.

Bei vielen Patienten trat eine gleichzeitige Besiedlung mit gramnegativen Keimen, Staphylokokken und Hefen auf. Die folgende Tabelle gibt Aufschluß darüber, in welchen Kombinationen die selektierten Keime in der Mundhöhle gefunden wurden.

Anzahl der Patienten (in Behandlungsphasen)
mit Selektion von

gramnegat. Keimen	Staph. epidermidis	Hefen	gramnegat. Keimen und Staph. epidermidis	gramnegat. Keimen und Hefen	gramnegat. Keimen, Staph. epidermidis und Hefen	gramnegat. Keimen, Staph. aureus und Hefen	Staph. epid. und aureus	Staph. epid. und Hefen
3	4	14	1	7	20	1	1	7

Tabelle 12: Übersicht darüber, in welchen Kombinationen die Keime in der Mundhöhle bei 64 Patienten in 75 Behandlungsphasen gefunden wurden

3.2. Resistenzsituation der gefundenen Staphylococcus epidermidis Stämme gegenüber häufig verabreichter Antibiotika

Die unter der Antibiotikatherapie bei 45 Patienten aufgetretenen 49 Staphylococcus epidermidis Stämme (bei 4 Patienten selektierte sich 1 Staphylococcus epidermidis Stamm jeweils in 2 Behandlungsphasen) wurden im Agardiffusionstest gegenüber häufig verabreichter Antibiotika getestet.

Von diesen 49 Stämmen erwiesen sich 48 als resistent gegen Penicillin und bei lediglich 2 Stämmen konnte eine Resistenz gegen Cefotaxim festgestellt werden. Alle 49 Staphylococcus epidermidis Stämme erwiesen sich als gut empfindlich gegen Vancomycin.

Einen Überblick über das Resistenzverhalten der in der Mundhöhle aufgetretenen Staphylococcus epidermidis Stämme gibt die folgende Tabelle 13:

Antibiotika	resistente Stämme	schwach empfindliche Stämme
Penicillin	48 (98,0 %)	-
Oxacillin	21 (42,9 %)	7 (14,3 %)
Ampicillin	37 (75,5 %)	-
Mezlocillin	37 (75,5 %)	-
Cefazolin	11 (22,4 %)	2 (4,1 %)
Cefoxitin	6 (12,2 %)	-
Cefotaxim	2 (4,1 %)	-
Azlocillin	39 (79,6 %)	-
Piperacillin	34 (69,4 %)	-
Tetracyclin	36 (73,5 %)	-
Gentamycin	20 (40,8 %)	6 (12,2 %)
Tobramycin	34 (69,4 %)	-
Erythromycin	9 (18,4 %)	3 (6,1 %)
Lincomycin	14 (28,6 %)	3 (6,1 %)
Fusidinsäure	2 (4,1 %)	10 (20,4 %)
Vancomycin	-	-

Tabelle 13: Resistenzverhalten der 49 Staphylococcus epidermidis Stämme, die unter Antibiotikatherapie in der Mundhöhle aufgetreten sind (Agardiffusionstest)

3.3. Einfluß der Art der Erkrankung auf die aerobe Besiedlung

Um den vermuteten Einfluß der unterschiedlichen Abwehrbereitschaft der Patienten auf die Selektion der Keime zu dokumentieren, wurden die Patienten nach der Art und dem Verlauf ihrer Erkrankung in vier Gruppen eingeteilt.

Der Gruppe I wurden die Patienten zugeordnet, die entweder während oder kurz nach der Antibiotikatherapie an den Folgen ihrer Grunderkrankung verstarben.
Der Gruppe II wurden die Patienten zugeteilt, die an einer langfristig zum Tode führenden Erkrankung litten, der Gruppe III Patienten mit einer zu bessernden schweren Erkrankung, die nicht unbedingt zum Tode führt und der Gruppe IV Patienten, die wegen einer akuten, heilbaren Erkrankung behandelt wurden.

Die folgende Tabelle zeigt die Zuordnung der einzelnen Patienten zu den vier Schweregraden der Erkrankungen:

Gesamtzahl der Patienten = 81

I	4 Patienten		
	während oder kurz nach Therapie verstorben	- maligner Tumor	1
		- Leukämie	1
		- Non-Hodgkin-Lymphom	1
		- Leberzirrhose	1
II	35 Patienten		
		- maligner Tumor	10
		- Blutkrankheiten und Lymphome	15
	langfristig zum Tode führende Erkrankung	- Hämodialyse	6
		- Cystenniere/ Cystenleber	1
		- chron. aggressive Hepatitis	1
		- chron. Pankreatitis	1
		- Sklerodermie	1
III	21 Patienten		
		- Zustand nach Herzklappenersatz	7
		- Herzinfarkt	2
		- Angina pectoris	2
	zu bessernde Erkrankung, nicht unbedingt zum Tode führend	- Lungenembolie	3
		- Art. Verschluß-krankheit	1
		- rezidivierende Beinvenenthrombose	1
		- Blutkrankheiten	3
		- Dysphagie	1
		- chron. Bronchitis	1
IV	21 Patienten		
		- Gallenwegskrankh.	6
		- Ulcus duodeni	1
		- akute Pankreatitis	1
	akute, heilbare Erkrankung	- Appendicitis	1
		- Durchfall/Übelkeit	1
		- Pneumonie	3
		- Virusgrippe	1
		- unklares Fieber	2
		- Zustand nach Abort	2
		- Adnexitis	2
		- Pyelonephritis gravidarum	1

Tabelle: 14: Einteilung der Patienten in vier Gruppen nach Schwere und Verlauf der Erkrankungen

In der Gruppe der akuten, heilbaren Erkrankungen wiesen die Patienten eine deutlich geringere Selektion von Keimen auf, als die schwerer erkrankten Patienten in den übrigen Gruppen.

Den Zusammenhang zwischen Schweregrad der Erkrankung und dem Auftreten einer Selektion zeigen die beiden folgenden Tabellen:

	Schwere der Erkrankung	Zahl der untersuchten Patienten	Zahl der Patienten mit Hefen-Selektion	
I	verstorbene Patienten	1	1 C	(100 %)
II	lebensbedrohlich Erkrankte	26	1 A 13 B 4 C	(69 %)
III	schwer Erkrankte	25	2 A 16 B 1 C	(76 %)
IV	akut, heilbar Erkrankte	23	10 B 1 C	(48 %)
	Gesamt	75	49	(65 %)

Tabelle 15: Einfluß der Schwere der Erkrankung auf die Selektion von Hefen
bei 64 Patienten in 75 Behandlungsphasen

Schwere der Erkrankung	Zahl der unters. Patienten	Zahl der Patienten mit Selektion von gramnegat. Keimen		Staph. epidermidis		Staph. aureus	
I verstorbene Patienten	4	1 B	(25 %)	4 B	(100 %)	-	
II lebensbedrohlich Erkrankte	38	1 A 13 B 4 C	(47 %)	2 A 18 B 3 C	(61 %)	1 B	(3 %)
III schwer Erkrankte	29	10 B 4 C	(48 %)	2 A 9 B 3 C	(48 %)	2 B	(7 %)
IV akut, heilbar Erkrankte	23	3 B 2 C	(22 %)	8 B	(35 %)	1 B	(4 %)
Gesamt	94	38	(40 %)	49	(52 %)	4	(4 %)

Tabelle 16: Einfluß der Schwere der Erkrankung auf die Selektion von gramnegativen Keimen und Staphylokokken bei 81 Patienten in 94 Behandlungsphasen

3.4. Einfluß des Alters der Patienten auf die aerobe Besiedlung

Das mittlere Lebensalter aller in dieser Studie untersuchten Patienten lag bei 59 Jahren (in Behandlungsphasen). Die folgende Tabelle stellt die Anzahl der in den jeweiligen Altersgruppen aufgetretenen Selektionen von gramnegativen Keimen und/oder Staphylokokken dar.

Alter in Jahren	Zahl der unters. Patienten	Zahl der Patienten mit Selektion von gramnegat. Keimen	Staph. epidermidis	Staph. aureus
10 - 19	2	-	1 B	-
20 - 29	10	1 A 1 B	2 B	-
30 - 39	6	-	1 A 2 B	-
40 - 49	10	5 B 2 C	3 B 1 C	-
50 - 59	20	7 B 2 C	9 B 2 C	-
60 - 69	23	6 B 4 C	2 A 12 B 1 C	-
70 - 79	23	8 B 2 C	1 A 10 B 2 C	4 B
Gesamt	94	38	49	4

Tabelle 17: Einfluß des Alters der untersuchten Patienten auf die Gramnegativen- und/oder Staphylokokken-Selektion (in Behandlungsphasen)

Die 64 Patienten, die in 75 Behandlungsphasen im Hinblick auf eine Selektion von Hefen ausgewertet werden konnten, hatten ein mittleres Lebensalter von 57 Jahren (in Behandlungsphasen). Die folgende Tabelle stellt die Anzahl der in den jeweiligen Altersgruppen aufgetretenen Selektionen von Hefen dar.

Alter in Jahren	Zahl der unters. Patienten	Zahl der Patienten mit Selektion von Hefen
10 - 19	2	-
20 - 29	8	-
30 - 39	6	1 A 2 B
40 - 49	9	8 B
50 - 59	15	1 A 8 B 1 C
60 - 69	17	1 A 8 B 6 C
70 - 79	18	13 B
Gesamt	75	49

Tabelle 18: Einfluß des Alters der untersuchten Patienten auf die Selektion von Hefen (in Behandlungsphasen)

Bei einem Vergleich zwischen der Altersverteilung der Patienten mit einer Selektion und den Patienten, die keine Veränderung ihrer physiologischen Mundflora aufwiesen, ergaben sich folgende Unterschiede:

Anzahl der Patienten in Behandlungsphasen		mittleres Alter
ohne vermehrte Besiedlung mit gramnegat. Keimen, Staphylokokken oder Hefen	17	36 Jahre
ohne vermehrte Besiedlung mit gramnegat. Keimen oder Hefen	22	43,5 Jahre
mit Gramnegativen-Selektion	32	59,5 Jahre
mit Staphylococcus epidermidis-Selektion	33	60 Jahre
mit Hefen-Selektion	49	61 Jahre
Gesamtzahl	75	57 Jahre

Tabelle 19: Mittleres Alter von 64 Patienten in 75 Behandlungsphasen aufgeschlüsselt nach Art der Veränderung der Mundhöhlenflora unter der Therapie

Das mittlere Alter der Patienten, die eine Selektion aufwiesen, ist nicht wesentlich erhöht gegenüber dem mittleren Alter der Gesamtzahl der Patienten, das bei 57 Jahren lag. Auffällig ist dagegen die Tatsache, daß das mittlere Alter der Patienten ohne vermehrte Besiedlung mit gramnegativen Keimen oder Hefen um 13,5 Jahre und das mittlere Alter der Patienten ohne vermehrte Besiedlung mit gramnegativen Keimen, Staphylokokken oder Hefen sogar um 21 Jahre niedriger lag als das mittlere Alter der Gesamtzahl der Patienten.

3.5. Einfluß der unterschiedlichen Behandlungsdauer auf die aerobe Besiedlung

Die durchschnittliche Behandlungsdauer aller in dieser Studie untersuchten Patienten betrug 9,4 Tage (Median: 8 Tage). Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die unterschiedliche Behandlungsdauer der Patienten und die hierbei aufgetretenen Selektionen von gramnegativen Keimen und/oder Staphylokokken.

Behandlungsdauer in Tagen	Zahl der unters. Patienten	Zahl der Patienten mit Selektion von gramnegat. Keimen		Staph. epidermidis		Staph. aureus	
2 - 6	19	6 B 1 C	(37 %)	7 B	(37 %)	-	
7 - 11	59	17 B 7 C	(41 %)	2 A 24 B 6 C	(54 %)	4 B	(7
über 11	16	1 A 4 B 2 C	(44 %)	2 A 8 B	(63 %)	-	
Gesamt	94	38	(40 %)	49	(52 %)	4	(4

Tabelle 20: Anzahl der Patienten mit Gramnegativen- und/oder Staphylokokken-Selektion in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer (in Behandlungsphasen)

Die 64 Patienten, die in 75 Behandlungsphasen im Hinblick auf eine Selektion von Hefen untersucht werden konnten, wurden durchschnittlich 9,1 Tage mit Antibiotika behandelt (Median: 8 Tage). Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Hefen-Selektion bei unterschiedlicher Behandlungsdauer.

Behandlungsdauer in Tagen	Zahl der unters. Patienten	Zahl der Patienten mit Selektion von Hefen
2 - 6	19	6 B 4 C (53 %)
7 - 11	45	2 A 25 B 3 C (67 %)
über 11	11	1 A 8 B (82 %)
Gesamt	75	49 (65 %)

Tabelle 21: Anzahl der Patienten mit Selektion von Hefen in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer (in Behandlungsphasen)

Bei kürzerer Behandlungsdauer ist eine geringfügig niedrigere Selektion von gramnegativen Keimen festzustellen.
Bei Staphylococcus epidermidis und Hefen zeigt sich eine deutlich niedrigere Selektion bei kürzerer Behandlungsdauer.

3.6. Einfluß des Geschlechts auf die aerobe Besiedlung

In 94 Behandlungsphasen wurden 47 männliche und 47 weibliche Patienten auf eine Selektion von gramnegativen Keimen und Staphylokokken untersucht. Bei der Besiedlung mit Staphylococcus epidermidis konnte eine deutliche Bevorzugung des männlichen Geschlechts festgestellt werden. Bei den Männern kam es bei 31 (66 %) der untersuchten Fälle zu einer Staphylococcus epidermidis-Selektion, während es bei den Frauen nur bei 18 (38 %) der Fälle zu einer derartigen Selektion kam. Bei der Besiedlung mit gramnegativen Keimen konnte dagegen eine leichte Bevorzugung des weiblichen Geschlechts beobachtet werden. Hier zeigten 22 (47 %) der untersuchten weiblichen Patienten eine Selektion, während es bei den männlichen Patienten 16 (34 %) waren.

In der nachfolgenden Tabelle sind die Zusammenhänge zwischen dem Geschlecht der Patienten und der Besiedlung mit gramnegativen Keimen und/oder Staphylokokken dargestellt.

	Zahl der unters. Patienten	Zahl der Patienten mit Selektion von gramnegat. Keimen		Staph. epidermidis		Staph. aureus	
männl.	47	1 A 12 B 3 C	(34 %)	2 A 26 B 3 C	(66 %)	3 B	(6 %
weibl.	47	15 B 7 C	(47 %)	2 A 13 B 3 C	(38 %)	1 B	(2 %
Gesamt	94	38	(40 %)	49	(52 %)	4	(4 %

Tabelle 22: Übersicht über die Selektion von gramnegativen Keimen und/oder Staphylokokken bei männlichen und weiblichen Patienten (in Behandlungsphasen)

Zusätzlich wurden in 75 Behandlungsphasen 32 männliche und 43 weibliche Patienten auf eine Selektion von Hefen untersucht. Hier konnte eine deutliche Bevorzugung des männlichen Geschlechts beobachtet werden.
Es zeigten 24 (75 %) der untersuchten männlichen Patienten eine Selektion während es bei den weiblichen Patienten 25 (58 %) waren (siehe Tabelle 23).

	Zahl der unters. Patienten	Zahl der Patienten mit Selektion von Hefen
männlich	32	1 A 20 B (75 %) 3 C
weiblich	43	2 A 19 B (58 %) 4 C
Gesamt	75	49 (65 %)

Tabelle 23: Übersicht über die Selektion von Hefen bei männlichen und weiblichen Patienten (in Behandlungsphasen)

3.7. Einfluß einer Zahnprothese auf die aerobe Besiedlung

Das Tragen einer Zahnprothese scheint eine fördernde Komponente bei der Besiedlung der Mundhöhle mit Keimen (insbesondere mit Hefen) darzustellen.
Die beiden folgenden Tabellen geben einen Überblick über die Selektion von Keimen bei Patienten mit und ohne Zahnprothese.

	Zahl der unters. Patienten	Zahl der Patienten mit Selektion von gramnegat. Keimen		Staph. epidermidis		Staph. aureus	
ohne Zahnprothese	34	1 A 5 B	(18 %)	2 A 13 B	(44 %)	-	
mit Zahnprothese	60	22 B 10 C	(53 %)	2 A 26 B 6 C	(57 %)	4 B	(7
Gesamt	94	38	(40 %)	49	(52 %)	4	(4

Tabelle 24: Selektion von gramnegativen Keimen und Staphylokokken bei Patienten mit und ohne herausnehmbarem Zahnersatz (in Behandlungsphasen)

	Zahl der unters. Patienten	Zahl der Patienten mit Selektion von Hefen	
ohne Zahnprothese	26	1 A 7 B	(31 %)
mit Zahnprothese	49	2 A 32 B 7 C	(84 %)
Gesamt	75	49	(65 %)

Tabelle 25: Selektion von Hefen bei Patienten mit und ohne herausnehmbarem Zahnersatz (in Behandlungsphasen)

3.8. Übersicht über das Auftreten der aeroben Besiedlung im zeitlichen Zusammenhang mit der Antibiotikatherapie

81 Patienten, die in insgesamt 94 Behandlungsphasen eine Antibiotikatherapie erhielten, wurden auf eine Selektion von gramnegativen Keimen und Staphylokokken untersucht. Bei 5 Patienten trat eine Gramnegativen- und Staphylococcus epidermidis-Selektion bereits am ersten Chemotherapietag auf. Im weiteren Verlauf der Therapie konnten bei 20 Patienten eine Gramnegativen-Selektion und bei 27 Patienten eine Staphylococcus epidermidis-Selektion festgestellt werden. 6 Patienten bekamen die gramnegativen Keime und 3 Patienten Staphylococcus epidermidis erst nach Beendigung der Therapie. Bei 7 Patienten mit Gramnegativen-Selektion und bei 14 Patienten mit Staphylococcus epidermidis-Selektion konnte der Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens der Selektion nicht direkt beobachtet werden, da nicht alle Patienten schon ab dem ersten Tag der Antibiotikatherapie untersucht werden konnten.

64 Patienten, die in 75 Behandlungsphasen eine Antibiotikatherapie erhielten, konnten auf eine Selektion von Hefen untersucht werden. Hier zeigten 10 Patienten bereits am ersten Chemotherapietag eine Besiedlung mit Hefen. Bei 13 Patienten trat die Hefen-Selektion im weiteren Verlauf der Therapie auf.
1 Patient bekam Hefen erst nach Beendigung der Therapie und bei 25 Patienten konnte der Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens von Hefen nicht direkt beobachtet werden.

Das Mundspülwasser der Patienten wurde während der Antibiotikabehandlung täglich einmal untersucht, bis diese Therapie wieder abgesetzt wurde. Traten während dieser Zeit gramnegative Keime und/oder Hefen und Staphylokokken auf, wurden die Patienten auch nach Beendigung der Therapie solange täglich einmal untersucht, bis an drei aufeinanderfolgenden Tagen keine derartigen Keime mehr nachzuweisen waren. Dieses Vorgehen war nicht bei allen Patienten möglich, da einige während des Verlaufs dieser Studie verstarben und andere mit bestehender Selektion entlassen wurden.

Einen ersten Überblick über das Auftreten einer Selektion im Verlauf der Antibiotikatherapie gibt die Tabelle 26.

Die darauf folgenden Tabellen 27 und 28 zeigen im Einzelnen den zeitlichen Verlauf des Auftretens von gramnegativen Keimen, Staphylococcus epidermidis und Hefen während der ersten 13 Tage der Therapie.

	Zahl der Patienten mit Selektion von			
	gramnegativen Keimen	Staph. epidermidis	Staph. aureus	Hefen
am 1. Therapietag nachgewiesen	5	5	-	10
im weiteren Verlauf der Therapie aufgetreten	20	27	1	13
nach Beendigung der Therapie aufgetreten	6	3	2	1
Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens konnte nicht direkt beobachtet werden	7	14	1	25
Gesamt	38	49	4	49

Tabelle 26: Auftreten einer Selektion von gramnegativen Keimen und Staphylokokken bei 81 Patienten in 94 Behandlungsphasen und Auftreten einer Selektion von Hefen bei 64 Patienten in 75 Behandlungsphasen im Verlauf der Antibiotikatherapie

Tag der Behandlung	vor Therapie	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Gramnegativen-Selektion	-	5	11	12	21	19	21	18	14	12	9	6	5	5
Staph.epidermidis-Selektion	-	5	17	24	31	35	29	28	22	19	14	10	8	8
Anzahl der untersuchten Patienten	10	39	64	66	69	70	53	49	42	32	22	17	15	9
Gramnegativen-Selektion in Prozent	0%	13%	17%	18%	30%	27%	40%	37%	33%	38%	41%	35%	33%	56%
Staph.epidermidis-Selektion in Prozent	0%	13%	27%	36%	45%	50%	55%	57%	52%	59%	64%	59%	53%	89%

Tabelle 27: Gramnegativen- und Staphylococcus epidermidis-Selektion in Tagen

Tag der Behandlung	vor Therapie	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Hefen-Selektion	-	10	24	28	32	32	27	24	22	19	12	10	8	6
Anzahl der untersuchten Patienten	9	34	52	52	52	54	41	35	30	21	16	12	10	8
Hefen-Selektion in Prozent	0%	29%	46%	54%	62%	59%	66%	69%	73%	90%	75%	83%	80%	75%

Tabelle 28: Hefen-Selektion in Tagen

Bei 25 Patienten mit einer Besiedlung von gramnegativen Keimen, bei 32 Patienten mit Staphylococcus epidermidis- und bei 23 Patienten mit Hefen-Besiedlung konnte das erstmalige Auftreten der Selektion direkt beobachtet werden. 3 Patienten, die schon am ersten Tag eine Selektion von gramnegativen Keimen und Hefen zeigten und 2 Patienten mit am 1. Therapietag gefundener Staphylococcus epidermidis-Selektion konnten schon vor Therapiebeginn untersucht werden und zeigten hier keine Besiedlung mit derartigen Keimen. Bei den übrigen Patienten, die schon am ersten Therapietag eine Selektion aufwiesen, kann die Besiedlung evtl. auch schon vor Beginn der Behandlung bestanden haben.
Die folgende Tabelle gibt Auskunft über den Beginn der Selektion.

Therapietag	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.
gramnegative Keime	5	2	3	6	-	4	1	2	1	-	1	-
Staph. epidermidis	5	3	9	7	6	1	-	-	-	-	-	1
Hefen	10	2	4	3	1	-	1	2	-	-	-	-

Tabelle 29: Tag der Therapie, an dem erstmals eine Selektion beobachtet wurde

Am 4. Behandlungstag hatten schon 16 von 25 Patienten eine Gramnegativen-, 24 von 32 Patienten eine Staphylococcus epidermidis- und 19 von 23 Patienten eine Hefen-Selektion.

Die Tabelle 30 auf der folgenden Seite beschreibt Auftreten und Dauer der Selektion bzw. inwieweit die Patienten auch nach Therapieende weiteruntersucht werden konnten.

	gramnegat. Keime n=94	Staph. epidermidis n=94	Hefen n=75
- keine Selektion	56	45	26
- Selektion, Verschwinden bereits vor bzw. mit Beendigung der Therapie	1	1	3
- Selektion, Auftreten erst nach Beendigung der Therapie	6	3	1
- Selektion, Untersuchung unvollständig, da Pat. bei bestehender Selektion mit einem anderen Antibiotikum weiterbehandelt wurde	2	4	4
- Selektion, Untersuchung unvollständig, da Pat. vor bzw. mit Beendigung der Therapie verstarben oder entlassen wurden	8	14	13
- Selektion, Untersuchung unvollständig, da Pat. nach Beendigung der Therapie mit bestehender Besiedlung verstarben oder entlassen wurden	13	15	18
- Selektion, Untersuchung bis zum Verschwinden der Keime	8	12	10

Tabelle 30 : Auftreten und Dauer der Selektion in zeitlicher Relation zur Antibiotikatherapie (in Behandlungsphasen)

Persistierende Besiedlung nach Beendigung der Antibiotikatherapie:

Bei 8 Patienten konnte das Verschwinden der gramnegativen Keime, bei 12 Patienten das Verschwinden von Staphylococcus epidermidis und bei 10 Patienten das Verschwinden von Hefen direkt beobachtet werden.

Das Verhalten der Selektion bei diesen Patienten nach Beendigung der Antibiotikatherapie zeigt die folgende Tabelle 31:

Tag nach Therapieende	0.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.
gramnegative Keime	8	8	7	6	3	1	0	0	0				
Staph. epidermidis	12	12	10	10	7	7	6	2	1	1	0	0	0
Hefen	10	10	10	9	9	7	5	3	3	1	0	0	0

Tabelle 31: Persistierende Selektion
(Tag 0 = letzter Therapietag)

Bei 8 Patienten mit Gramnegativen-Selektion war bei mehr als der Hälfte der Patienten die Besiedlung mit diesen Keimen am 4. Tag nach Therapieende verschwunden.
Bei 12 Patienten mit Staphylococcus epidermidis-Besiedlung und bei 10 Patienten mit einer Besiedlung von Hefen war bei genau der Hälfte der Patienten diese Selektion am 6. Tag nach Therapieende verschwunden.

4. DISKUSSION

Bei den Untersuchungen an Patienten, die über einen längeren Zeitraum mit Antibiotika behandelt wurden, konnte festgestellt werden, daß eine Selektion von Staphylococcus aureus in der Mundhöhle sehr gering ist, eine Besiedlung mit Staphylococcus epidermidis dagegen häufiger gefunden werden kann.
Wie bereits in vorausgegangenen Studien unserer Arbeitsgruppe aufgezeigt wurde (1,3,4,10), konnte in der vorliegenden Studie ebenfalls eine Selektion von gramnegativen Keimen und Hefen beobachtet werden.

Nachfolgend wird nochmals die prozentuale Häufigkeit der gefundenen Keime dargestellt:
Staphylococcus epidermidis fand sich bei 52,1 %,
Staphylococcus aureus bei 4,3 % und
gramnegative Keime bei 40,4 %
der in 94 Behandlungsphasen untersuchten Patienten.
Hefen fanden sich bei 65,3 %
der in 75 Behandlungsphasen untersuchten Patienten.

Diese Ergebnisse unterscheiden sich von den Resultaten früherer Studien aus unserer Arbeitsgruppe.
Kipler-Wurm (10) fand bei 124 von 229 untersuchten Patienten eine Gramnegativen-Selektion (=54%) und Bräutigam (1) bei 63 von 105 untersuchten Patienten eine Besiedlung mit gramnegativen Keimen (=60%) und bei 74 von 105 Patienten eine Selektion von Hefen (=70,5%)
Als Ursachen für die Unterschiede können ein anderes Patientenkollektiv und eine Änderung weitverbreiteter Therapiesitten in Frage kommen.

In einer unmittelbar vorangegangenen Studie von Düvel (4) wurde unter der Behandlung mit Cefotaxim und Cefotaxim in Kombinationstherapie bei 20 von 80 untersuchten Patienten eine Gramnegativen-Selektion (=25%) und bei 56 von 80 Patienten eine Besiedlung mit Hefen (=70%) beobachtet. In der vorliegenden Studie fanden sich unter der Behandlung mit Cefotaxim in Mono- oder Kombinationstherapie bei 13 von 34 untersuchten Patienten eine Gramnegativen-Selektion (=38,2%) und bei 18 von 28 Patienten eine Selektion von Hefen (=64,3%).
Als Ursache für die unterschiedliche Selektionsrate kann ein anders zusammengesetztes Patientenkollektiv und evtl. auch die geringe Anzahl der unter Cefotaximbehandlung untersuchten Patienten in der vorliegenden Studie in Frage kommen.

In Übereinstimmung mit der Studie Düvel (4) konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, daß die Schwere der Grunderkrankung einen Einfluß auf die Höhe der Selektionsrate besitzt. Die akut heilbaren Patienten wiesen eine deutlich geringere Selektion von Keimen auf, als die Patienten mit lebensbedrohlichen und schweren Erkrankungen. Weiterhin zeigte sich in der vorliegenden Studie ein Zusammenhang zwischen der Besiedlung mit Keimen und dem Alter der Patienten, ebenso zwischen der Besiedlung und der Dauer der Antibiotikatherapie und zwischen dem Tragen einer Zahnprothese und der Selektion von Keimen. Auch das Geschlecht scheint einen Einfluß gehabt zu haben.

In Übereinstimmung mit der Studie Düvel (4), der am häufigsten Enterobacter cloacae isolierte (bei 14 von 80 untersuchten Patienten), konnte dieser Keim auch in der vorliegenden Arbeit am häufigsten gefunden werden (bei 9 von 94 untersuchten Patienten).

In der Literatur der letzten Jahre in der Untersuchungen über den Selektionsdruck von Antibiotika beschrieben wurden (6,7,9) -insgesamt kann man in der neueren Literatur wenig Hinweise auf Untersuchungen über den Selektionsdruck von Antibiotika auf Keime der Mundhöhle finden- wurde lediglich in einer Arbeit von Heimdahl und Nord (7) eine Selektion von gramnegativen Keimen in der Mundhöhle unter der Therapie mit Erythromycin geschildert.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß unter einer Antibiotikatherapie mit einer ausgesprochen geringen Selektionsrate von Staphylococcus aureus in der Mundhöhle gerechnet werden muß, der keine größere Bedeutung beizumessen ist. Eine Selektion von Staphylococcus epidermidis ist dagegen in einem größeren Umfang zu erwarten. Dieser Keim konnte bei etwa der Hälfte der untersuchten Patienten gefunden werden. Es gibt zwar Untersuchungen, daß koagulasenegative Staphylokokken als Krankheitserreger auftreten können (14,15), es konnten allerdings keine Berichte über Atemwegsinfektionen verursacht durch Staphylococcus epidermidis gefunden werden.
Eine Selektion von gramnegativen Keimen in der Mundhöhle, die hier bei 40,4 % der untersuchten Patienten gefunden wurden, kann dagegen ein Erregerreservoir bedeuten, das -wie schon in den vorhergehenden Studien unserer Arbeitsgruppe beschrieben (1,3,4,10)- im Hinblick auf die Aspiration resistenter Keime Beachtung finden muß.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In der Zeit von Juni 1982 bis März 1983 wurden von 81 stationär behandelten Patienten der Universitätsklinik Frankfurt, die über einen längeren Zeitraum mit Antibiotika therapiert wurden, in 94 Behandlungsphasen 874 Mundspülproben entnommen.
Die durchschnittliche Behandlungsdauer der Patienten betrug 9,4 Tage.
11 Patienten erhielten Antibiotika in 2 Behandlungsphasen und 1 Patient in 3 Behandlungsphasen. Eine neue Behandlungsphase war dann angebrochen, wenn bei einem Patienten ein anderes Antibiotikum verabreicht wurde und sich bei dem zuerst eingenommenen Antibiotikum keine Selektion zeigte bzw. so viele Tage zwischen der Verabreichung der Antibiotika lagen, daß sich eine unter dem anfänglichen Mittel aufgetretene Selektion wieder zurückbilden konnte.

In 38 Behandlungsphasen kam es zu einer Selektion von gramnegativen Keimen, in 49 Behandlungsphasen zur Staphylococcus epidermidis-Selektion und in 4 Behandlungsphasen zur Selektion von Staphylococcus aureus.

Der am häufigsten gefundene gramnegative Keim war Enterobacter cloacae, der bei 9 Patienten isoliert werden konnte. Citrobacter und Klebsiella wurden bei 8, Serratia bei 6, Escherichia coli bei 5, Pseudomonas aeruginosa bei 4 und Proteus bei 1 Patienten gefunden.
Drei Patienten zeigten eine gleichzeitige Besiedlung mit zwei verschiedenen gramnegativen Keimen. Dabei war einmal E. coli mit Enterobacter cloacae, einmal E. coli mit Citrobacter und einmal Enterobacter cloacae mit Klebsiella vergesellschaftet.

Die 49 gefundenen Staphylococcus epidermidis Stämme wurden im Agardiffusionstest gegenüber häufig verabreichter Antibiotika getestet. Von diesen 49 Stämmen erwiesen sich 48 als resistent gegen Penicillin und bei lediglich 2 Stämmen konnte eine Resistenz gegen Cefotaxim festgestellt werden. Alle 49 Staphylococcus epidermidis Stämme erwiesen sich als gut empfindlich gegen Vancomycin.

Von den 81 Patienten, die in insgesamt 94 Behandlungsphasen untersucht wurden, konnten lediglich 64 Patienten in 75 Behandlungsphasen im Hinblick auf eine Selektion von Hefen ausgewertet werden, da die restlichen Patienten mit einem Antimykotikum therapiert wurden.
Die durchschnittliche Behandlungsdauer der Patienten betrug 9,1 Tage.
Es zeigte sich hier in 49 Behandlungsphasen eine Hefen-Selektion.

Die beiden folgenden Tabellen zeigen nochmals die Gramnegativen- Staphylokokken- und Hefen-Selektionen unter den einzelnen Antibiotikatherapien.

Antibiotika	Gesamtzahl der Patienten	Zahl der Patienten mit gramnegat. Selektion	Zahl der Patienten mit Staph. epidermidis Selektion	Zahl der Patienten mit Staph. aureus Selektion
Monotherapie:				
CEFOTAXIM	27	10 (37,0%)	12 (44,4%)	-
CEFAZOLIN	8	3 (37,5%)	4 (50,0%)	1 (12,5%)
CEFOXITIN	2	-	-	-
MEZLOCILLIN	2	-	-	-
AMPICILLIN	2	2 (100%)	1 (50,0%)	-
PIPERACILLIN	3	3 (100%)	3 (100%)	-
Sonstige ß-Lactam-Antibiotika	3	1 (33,3%)	2 (66,7%)	-
VANCOMYCIN	2	1 (50,0%)	1 (50,0%)	-
DOXYCYCLIN	11	3 (27,3%)	5 (45,5%)	1 (9,1%)
Co-Trimoxazol	12	2 (16,7%)	3 (25,0%)	1 (8,3%)
Kombinationstherapie:				
CEFOXITIN/ AZLOCILLIN	9	6 (66,7%)	7 (77,8%)	1 (11,1%)
CEFOTAXIM/ AZLOCILLIN	3	-	3 (100%)	-
CEFOTAXIM/ PIPERACILLIN	3	2 (66,7%)	3 (100%)	-
CEFOXITIN/ MEZLOCILLIN	1	-	-	-
ß-Lactam-Antibiotika kombiniert mit einem Aminoglykosid	6	5 (83,3%)	5 (83,3%)	-
Gesamt	94	38 (40,4%)	49 (52,1%)	4 (4,3%)

Tabelle 32: Gramnegativen- und Staphylokokken-Selektionen, die unter den einzelnen Antibiotikatherapien auftraten

Antibiotika	Gesamtzahl der Patienten	Zahl der Patienten mit Hefen-Selektion
Monotherapie:		
CEFOTAXIM	24	15 (62,5%)
CEFAZOLIN	8	5 (62,5%)
CEFOXITIN	2	-
MEZLOCILLIN	2	-
AMPICILLIN	2	2 (100%)
PIPERACILLIN	1	1 (100%)
Sonstige ß-Lactam-Antibiotika	3	3 (100%)
VANCOMYCIN	2	2 (100%)
DOXYCYCLIN	9	7 (77,8%)
Co-Trimoxazol	7	3 (42,9%)
Kombinations-therapie:		
CEFOXITIN/ AZLOCILLIN	5	3 (60,0%)
CEFOTAXIM/ AZLOCILLIN	1	-
CEFOTAXIM/ PIPERACILLIN	2	2 (100%)
CEFOXITIN/ MEZLOCILLIN	1	-
ß-Lactam-Antibiotika kombiniert mit einem Aminoglykosid	6	6 (100%)
Gesamt	75	49 (65,3%)

Tabelle 33: Hefen-Selektionen, die unter den einzelnen Antibiotikatherapien auftraten

Die Schwere der Grunderkrankung hatte einen Einfluß auf die Häufigkeit der Selektion von Keimen in der Mundhöhle. Die akut heilbaren Patienten wiesen eine deutlich geringere Selektion von Keimen auf, als die Patienten mit lebensbedrohlichen und schweren Erkrankungen.

Das mittlere Lebensalter der Patienten mit Gramnegativen-Selektion lag um 23,5 Jahre, das der Patienten mit Hefen-Selektion um 25 Jahre und das der Patienten mit Staphylococcus epidermidis-Selektion um 24 Jahre höher als das der Patienten, die keine Selektion von gramnegativen Keimen, Staphylokokken oder Hefen aufwiesen (bezogen auf 64 Patienten, die in 75 Behandlungsphasen untersucht wurden).

Bei kürzerer Behandlungsdauer zeigte sich eine deutlich niedrigere Selektion von Staphylococcus epidermidis und Hefen und eine geringfügig niedrigere Selektion von gramnegativen Keimen.

Bei den männlichen Patienten wiesen 34 % eine Gramnegativen-, 66 % eine Staphylococcus epidermidis- und 75 % eine Hefen-Besiedlung auf.
Bei den weiblichen Patienten hatten 47 % eine Gramnegativen-, 38 % eine Staphylococcus epidermidis- und 58 % eine Hefen-Selektion.

Bei Patienten mit herausnehmbaren Zahnersatz wiesen 53 % eine Gramnegativen-, 57 % eine Staphylococcus epidermidis- und 84 % eine Hefen-Besiedlung auf.
Bei den Patienten ohne Zahnprothese waren es 18 % die eine Gramnegativen-, 44 % die eine Staphylococcus epidermidis- und 31 % die eine Hefen-Selektion bekamen.

Der Zeitpunkt des Beginns einer Selektion von gramnegativen Keimen lag bei 16 von 25 Patienten, von Staphylococcus epidermidis bei 24 von 32 und von Hefen bei 19 von 23 Patienten zwischen dem 1. und 4. Behandlungstag.
Die durchschnittliche Verweildauer der gramnegativen Keime betrug nach Absetzen der Therapie 4 Tage und die von Staphylococcus epidermidis und Hefen 6 Tage.

Eine Staphylococcus aureus-Selektion ist unter der Therapie mit Antibiotika lediglich in einem sehr geringen Umfang zu erwarten. Eine Selektion von koagulase-negativen Staphylokokken, gramnegativen Keimen und Hefen kann dagegen häufiger gefunden werden. Die Besiedlung der Mundhöhle mit Staphylococcus epidermidis hat keinen Krankheitswert. Eine Gramnegativen-Selektion in der Mundhöhle kann dagegen ein Erregerreservoir bedeuten, dem im Hinblick auf eine Aspiration resistenter Keime Beachtung geschenkt werden soll.

6. Literaturverzeichnis

1. Bräutigam B.
Untersuchungen zum Selektionsdruck in der Mundhöhle unter der Therapie mit Cefuroxim bzw. Cefoxitin
Dissertation, Frankfurt/M., 1980

2. Daschner F., Marget W.
Infektionsgefährdung von Klinikpatienten durch therapeutische Maßnahmen
Münch. med. Wschr. 118, Nr. 17, 1976, S. 545

3. Dudek W.
Untersuchungen über die Selektion von gramnegativen Stäbchen in der Mundhöhle unter der Therapie mit Antibiotika
Dissertation, Frankfurt/M., 1976

4. Düvel M.
Untersuchungen zum Selektionsdruck in der Mundhöhle unter der Therapie mit Cefotaxim
Dissertation, Frankfurt/M., 1983

5. Gsell O.
Neue Infektionen durch Bakterien mit niedriger Pathogenität
Dtsch. med. Wschr. 97, 1972, S. 315

6. Heimdahl A., Nord C. E.
Effect of phenoxymethylpenicillin and clindamycin on the oral, throat and faecal microflora of man
Scand. J. Infect. Dis. 11, 1979, S. 233

7. Heimdahl A., Nord C. E.
Influence of erythromycin on the normal human flora and colonization of the oral cavity, throat and colon
Scand. J. Infect. Dis. 14, 1982, S. 49

8. Johanson W.G., Pierce A.K., Sanford J.P., Thomas G.D.
Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli
Annals of Internal Medicine 77, 1972, S. 701

9. Josefsson K., Nord C. E.
Effects of phenoxymethylpenicillin and erythromycin in high oral doses on the salivary microflora
Journal of Antimicrobial Chemotherapy 10, 1982, S. 32

10. Kipler-Wurm U.
Untersuchungen über die Besiedlung der Mundhöhle mit gramnegativen Stäbchen
Dissertation, Frankfurt/M., 1979

11. Knothe H.
Keimwandel unter Chemotherapie
Münch. med. Wschr. 118, Nr. 17, 1976, S. 521

12. Knothe H., Sietzen W.
Mikrobiologische Überlegungen beim Einsatz von Antibiotika auf Intensivabteilungen
Infection 6, Suppl. 2, 1978, S. 191

13. Marschang A., Diezel P. B.
Erregerspektrum und Resistenzsituation im stationären Bereich und auf der Intensivstation
Therapiewoche 31, 1981, S. 2063

14. Pulverer G.
Zur derzeitigen medizinischen Bedeutung und Antibiotikaresistenz von Staphylokokken
Dtsch. med. Wschr. 97, 1972, S. 252

15. Pulverer G., Halswick R.
Coagulase-negative Staphylokokken als Krankheitserreger
Dtsch. med. Wschr. 92, 1967, S. 1141

16. Stille W.
Infektionsproblematik auf der Intensivstation
Infection 6, Suppl. 2, 1978, S. 194

17. Tillotson J. R., Finland M.
Bacterial colonization and clinical superinfection of the respiratory tract complicating antibiotic treatment of pneumonia
J. Infect. Dis. 119, 1969, S. 597

18. Tillotson J. R., Lerner A. M.
Pneumonias caused by gram-negative bacilli
Medicine, Vol. 45, No. 1, 1966, S. 65

19. Van der Waaij D.
Colonization resistance of the digestive tract: clinical consequences and implications
Journal of Antimicrobial Chemotherapy 10, 1982, S. 263

20. Wittmann D.H., Erich M., Freitag V., Kopf P.O., Kult K., Pröpper H., Welter J.
Antimikrobielle Chemotherapie bei schweren Infektionen, Erfahrungen mit einem neuen β-Lactam-Antibiotikum
Ther. der Gegenw. 119, 1980, S. 558

7. LEBENSLAUF

Geburtsdatum:	21. Juni 1951
Geburtsort:	Mörfelden, Kreis Groß-Gerau
Schulbildung:	Volksschule in Mörfelden von April 1958 bis Nov. 1966
Erste Berufsausbildung:	Lehre als Industriekaufmann von Dez. 1966 bis Nov. 1969 Kaufmannsgehilfenprüfung im Nov. 1969 bestanden
Tätigkeiten:	Stenokontoristin von Dez. 1969 bis August 1970 und von Dez. 1971 bis Januar 1974
Fortbildung:	Besuch der Berufsaufbauschule kaufmännischer Fachrichtung in Frankfurt/Main von September 1970 bis Juli 1971 Abschluß Fachschulreife Besuch des Abendgymnasiums in Frankfurt/Main von Februar 1972 bis Juni 1975 Abschluß allgemeine Hochschulreife
Zweite Berufsausbildung:	Studium der Medizin an der J.W. Goethe-Universität in Frankfurt/Main von Oktober 1975 bis Mai 1982 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung im Mai 1982 bestanden Approbation erteilt am 19. Juli 1982 Ab Mai 1982 Arbeit an einer Promotion im Infektionslaboratorium des Zentrums der Inneren Medizin des Klinikums der J.W. Goethe-Universität, Frankfurt

Frankfurt am Main, den 13. September 1983

Margot Schulmeyer

8. ERKLÄRUNG

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

Untersuchungen
über den Selektionsdruck neuer ß-Lactam-Antibiotika
in der Mundhöhle

im Zentrum der Inneren Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main unter der Leitung von Prof. Dr. med. W. Stille ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Medizinischen Fakultät bzw. Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt am Main, den 13. September 1983

Margot Schumacher